

Étude Critique et Expérimentale

sur

L'Absorption de l'Adrenaline

par voie digestive

Travail du Laboratoire de la Chaire d'Hygiène et de Clinique
de la Première Enfance

(M. le Professeur MARFAN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

A. PAYCHÈRE

Ancien Externe des Hôpitaux
Préparateur à la Faculté de Médecine

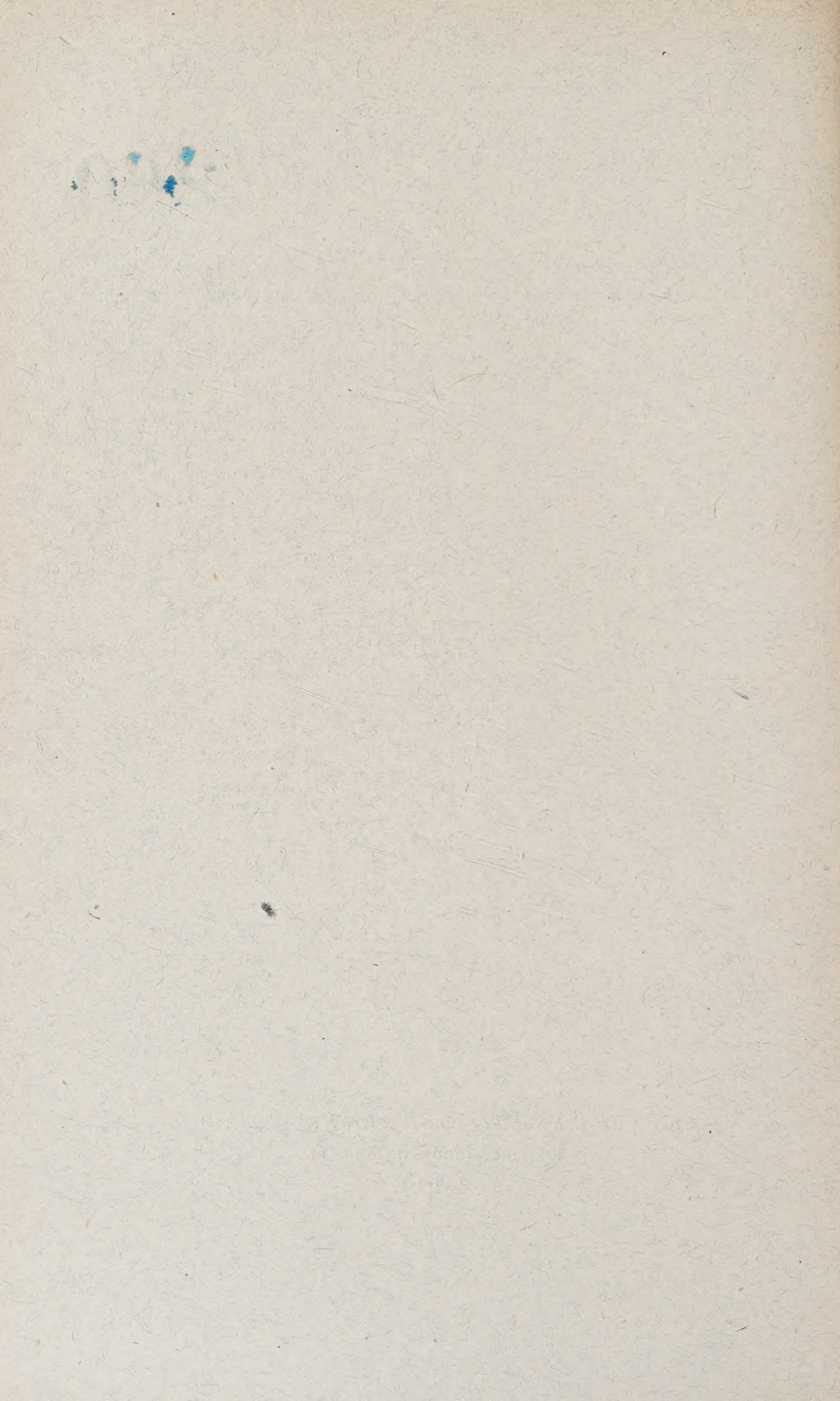


LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, BOULEVARD SAINT-MICHEL

PARIS

—
1922



360

nnf

Étude Critique et Expérimentale
sur
L'Absorption de l'Adrenaline
par voie digestive



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Étude Critique et Expérimentale
sur
L'Absorption de l'Adrenaline
par voie digestive

Travail du Laboratoire de la Chaire d'Hygiène et de Clinique
de la Première Enfance

(M. le Professeur MARFAN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

A. PAYCHÈRE

Ancien Externe des Hôpitaux
Préparateur à la Faculté du Médecine



LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, BOULEVARD SAINT-MICHEL

PARIS

—
1922

LE DOYEN : M. ROGER.

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	RENON.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	LEJARS.
	HARTMANN.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RETTÉ
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GRÉGOIRE	LÉRI	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LÉVY-SOLAL	ROUVIÈRE
CHAMPY	GUILLAIN	MATHIEU	SCHWARTZ
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TANON
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TERRIEN
CLERC	LABBÉ (Henri)	MULON	TIFFENEAU
DEBRÉ	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZIC	VILLARET
DESMAREST	LARDENNOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1908, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

*A mon Maître et Président de Thèse,
M. le Professeur Marfan,
Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés,
Officier de la Légion d'Honneur.*

En témoignage de notre profonde gratitude.

*A M. le Docteur H. Dorlencourt,
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine.*

*Avec nos vifs remerciements pour l'aide
que nous avons trouvée auprès de lui et pour
la bienveillance qu'il nous a témoignée.*

A ma Mère.

In memoriam.

A mon Père.

*En témoignage de profonde affection et
de reconnaissance.*

A ma Femme.

Affectueux hommage.

A mon Frère Henri Paychère.

In memoriam.

A mon Frère Albert Paychère.

Mon meilleur ami.

Meis et Amicis.

INTRODUCTION

La thérapeutique est redevable à la physiologie de l'introduction de l'adrénaline dans son arsenal médicamenteux. La plupart des diverses utilisations qui ont pu être faites de cette substance ont en effet trouvé leur origine ou leur justification dans des travaux préalables de biologie pure ou de physiologie expérimentale. C'est ainsi que la découverte capitale d'Oliver et Schaeffer en 1895, par laquelle ces auteurs ont montré l'action remarquable qu'exerce l'adrénaline sur l'appareil vasoconstricteur et l'accroissement considérable que, de ce fait, subit la valeur normale de la pression artérielle, a tout naturellement conduit les médecins à utiliser cette nouvelle substance comme agent thérapeutique d'urgence de relèvement des tensions artérielles déficientes. Plus tard, Langlois, Abélous et secondairement quelques autres auteurs ayant établi par des expériences démonstratives que l'adrénaline est susceptible d'atténuer *in vitro* le pouvoir toxique de certains poisons comme la nicotine, l'atropine et la strychnine, et *in vivo* les poisons de la fatigue ou cénotoxines, cette propriété antitoxique fut utilisée avec succès pour le traitement de certaines intoxications d'origine endogène telles que les vomissements de la grossesse ou les eczémas, ou même encore de certaines toxi-infections. Plus tard, on reconnut que cette substance intervenait dans le métabolisme des sels de chaux et plus particulièrement dans les processus qui déterminent leur fixation dans l'organisme. Cette découverte physiologique entraîna presque aussitôt l'utilisation thérapeutique de l'adrénaline dans les affections dystrophiques du tissu osseux telles que l'ostéomalacie ou le rachitisme et on obtint par cette médication de nombreux succès. Enfin plus récemment Kaplan, utilisant l'action hypotonisante que l'adrénaline, par l'intermédiaire du sympathique, possède sur la musculature bronchique, préconisa son emploi

dans l'asthme; le succès thérapeutique souligna ici encore la donnée ou la découverte physiologique, réalisant un exemple des plus heureux de la méthode rationnelle qui doit présider au développement de la thérapeutique moderne, l'expérimentation physiologique préparant les voies à l'expérimentation thérapeutique. Cependant, la fusion de ces deux sciences ne s'est point trouvée réalisée fréquemment au cours des nombreux travaux suscités par l'étude de l'adrénaline; les travailleurs, suivant le groupement originel auquel ils appartenaient, se sont le plus souvent placés à des points de vue très distincts : l'un physiologique, l'autre de pratique thérapeutique. Le point de vue pharmacodynamique pur a été moins fréquemment envisagé et présente à cet égard nombre de problèmes encore à résoudre.

C'est ainsi, par exemple, qu'en ce qui concerne l'absorption de l'adrénaline administrée par voie digestive, on peut dire qu'aucune opinion probante ne peut encore actuellement être formulée. Bien plus, il semble même à cet égard exister une opposition d'idées assez marquée entre les physiologistes et les thérapeutes.

Les physiologistes possèdent, par la mesure des modifications subies par la pression artérielle, une méthode d'appréciation et de mesure élégante pour étudier la pénétration et la diffusion de l'adrénaline dans l'organisme. Méthode particulièrement sensible puisque l'adrénaline détermine des élévations relativement considérables de la pression artérielle à des doses des plus minimes de l'ordre des fractions de m/mgr. Si donc l'adrénaline donnée en ingestion est absorbée puis déversée dans la circulation, il devra être, semble-t-il, des plus facile, d'en avoir la signature par l'élévation immédiate que subira la tension artérielle. Or, si on a introduit dans le tube digestif d'un animal ou si on donne à ingérer à un homme des doses même dix fois plus élevées que la dose liminaire nécessaire pour élever par voie intra-veineuse la pression artérielle, on n'observe aucune modification de cette dernière. En présence de tels résultats expérimentaux toujours identiques, on a logiquement admis, semble-t-il, que l'adrénaline ne subissait par voie digestive aucune absorption et certains auteurs en ont conclu qu'il est illusoire d'espérer un résultat thérapeutique quelconque en utilisant ce médicament par cette voie.

Il semble qu'on ne puisse dénier une grande valeur à ces conclusions, d'autant plus qu'elles ont pour elles le rigorisme de l'expérimentation du laboratoire.

Cependant la simple expérimentation clinique et thérapeutique effectuée sur le malade conduit à des conclusions toutes opposées.

La question de l'action de l'adrénaline sur la pression artérielle mise à part, tous les expérimentateurs étant unanimes à reconnaître que par la voie digestive on ne peut, en aucun cas, obtenir avec cette substance d'action vasculaire appréciable; il est hors de doute, cependant, disent les médecins, que certains états pathologiques subissent, du fait du traitement par l'adrénaline en ingestion, des modifications favorables évidentes et qu'il faut bien admettre que semblable effet ne peut être obtenu que secondairement à l'absorption de la substance.

On voit l'opposition très nette qui existe entre les deux opinions que nous venons de rapporter, chaque opinion ayant à son actif des arguments importants à faire valoir.

En fait, le problème consiste à savoir si l'adrénaline ingérée en solution est ou n'est pas absorbée et si, la question de l'action cardio-vasculaire étant mise à part, elle est susceptible d'être physiologiquement active et partant thérapeutiquement efficace lorsqu'elle est introduite par la voie digestive.

On conçoit tout l'intérêt pratique de ce problème qui, suivant qu'il sera résolu dans un sens ou dans un autre, devra ou légitimer la thérapeutique adrénalinique « per os », ou, au contraire, déterminer son radical abandon.

C'est cette question que M. le docteur Dorlencourt nous a proposé de résoudre en faisant appel, pour juger de la pénétration de l'adrénaline dans l'organisme, à une méthode nouvelle basée sur les variations du taux de la glycémie.

Avant de passer à l'exposé de nos recherches, nous tenons à exprimer notre reconnaissance aux Maîtres qui, dans les hôpitaux, nous ont prodigué leur science avec tant de générosité.

Nous remercions tout d'abord M. le Professeur Marfan pour la bienveillance qu'il nous a tout spécialement témoignée à

notre retour des armées, en nous attachant à sa chaire et en nous permettant ainsi de participer aux intéressants travaux de recherches de son laboratoire. Par son captivant et brillant enseignement dont nous avons si largement bénéficié, il a su mettre pour nous en lumière tout l'intérêt de ce chapitre si spécial de la médecine qu'est la pathologie de l'enfance et a ainsi contribué à donner une orientation définitive à notre carrière.

A M. le Docteur H. Dorlencourt, Chef de laboratoire de la Faculté de Médecine, à qui nous devons le sujet de cette thèse et sous la direction duquel nous avons fructueusement travaillé depuis deux années, nous tenons à apporter ici le témoignage de notre plus vive reconnaissance.

Nous remercions bien sincèrement M. le Docteur Ramond, médecin des hôpitaux, qui nous a accueillis avec tant de bienveillance dans son service à l'hôpital Tenon dès notre retour à Paris, et qui s'est efforcé de nous rendre la tâche plus aisée au lendemain de la guerre.

CHAPITRE PREMIER

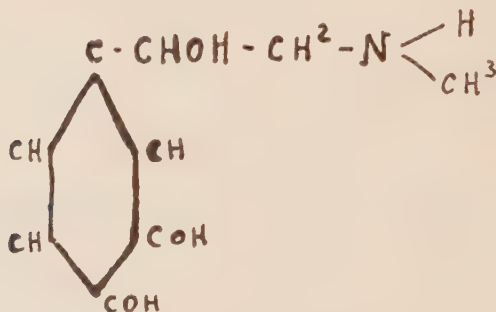
A. — *L'adrénaline. Généralités sur ses propriétés chimiques et physiologiques.*

L'étude de l'adrénaline a donné lieu à des multiples travaux d'ordres les plus divers, portant tour à tour sur les principales propriétés physiologiques ou chimiques de cette substance. Dans la rapide mise au point que seule il convient de faire ici de cette question, préalablement à l'exposé de nos recherches personnelles, nous ne retiendrons que ceux de ces travaux se rapportant directement au sujet qui nous occupe, ou ceux nécessaires à l'exposition ou devant faciliter la compréhension des documents nouveaux que nous apportons.

L'adrénaline, substance alcaloïdique propre à la glande surrénale, a été entrevue pour la première fois et mise en évidence dans cette glande par un savant biologiste français du milieu du siècle dernier, Vulpian (1865). Elle ne devait être isolée que près de trente ans plus tard, mais cependant pas encore à l'état de pureté, par Fraenkel en 1896. En 1901, Takamine l'obtint enfin pure et cristallisée. Presque aussitôt, Aldrich établit sa formule (1901); Abel (1903) et Bertrand (1904) en confirment peu après l'exactitude. A Stolz (1905) revient le mérite d'avoir le premier réalisé la synthèse de cette intéressante substance et d'avoir ainsi mis hors de doute la constitution chimique qui lui était attribuée. Ultérieurement, de nombreux procédés nouveaux de synthèse ont été proposés si bien qu'actuellement c'est l'adrénaline synthétique qui est le plus généralement employée pour les usages pharmaceutiques.

L'adrénaline, encore appelée épinéphrine et paranéphrine,

est un aminophénol dérivé de la pyrocatechine; elle correspond à la formule suivante :



C'est le α méthylamino β . 3. 4. dioxypényléthanol.

On utilise comme agent thérapeutique le chlorhydrate de cette base. Ce sel est une substance cristalline blanche soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther; sa solution aqueuse dévie à gauche la lumière polarisée. Le chlorhydrate d'adrénaline se conserve à l'état cristallin sans modification, mais ses solutions sont très altérables; elles doivent être conservées à l'abri de la lumière. L'adrénaline est un réducteur puissant; elle réduit les sels d'or, d'argent, et la liqueur de Fehling. Cette action réductrice, lorsqu'elle s'exerce, a pour conséquence d'entraîner l'oxydation de l'adrénaline et la perte, au moins pour une grande part, des propriétés physiologiques propres à cette substance. C'est ainsi que l'adrénalone, premier terme de l'oxydation de l'adrénaline, est 200 fois moins active que cette dernière.

L'adrénaline possède dans sa formule de constitution un atome de carbone asymétrique, ce qui explique son activité optique. L'adrénaline naturelle des capsules surrénales est l'adrénaline gauche. Or, fait remarquable, c'est cet isomère optique qui est physiologiquement de beaucoup le plus actif si l'on en juge comparativement par les modifications que ces deux corps sont susceptibles de faire subir à la pression artérielle. Son activité est deux fois plus grande que celle de l'isomère droit. On ne peut être que frappé de ce fait que la syn-

thèse chimique, après avoir créé l'adrénaline gauche en tous points analogue à l'adrénaline naturelle (Abderhalden), puis l'adrénaline droite, après avoir édifié un nombre considérable de substances analogues à l'adrénaline, différant seulement de celle-ci par des positions diverses de certains radicaux (isomères stéréochimiques) par la suppression de certaines fonctions et par l'accolement de radicaux nouveaux, n'a réussi à créer aucun corps d'une activité physiologique supérieure à celle de l'adrénaline naturelle. Tous, sans exception, se sont montrés inférieurs.

Nous ne saurions, à l'occasion d'un travail aussi particulier que celui que nous nous sommes proposé, rapporter ici l'ensemble des connaissances si nombreuses et si variées que nous possédons sur l'activité physiologique de l'adrénaline. Nous ne retiendrons, pour les rappeler dans leurs manifestations essentielles, que celles de ces activités plus ou moins directement en rapport avec le sujet qui nous occupe.

Toute l'histoire physiologique de l'adrénaline est dominée par l'action remarquable que cette substance exerce sur l'appareil vasculaire et par suite sur la pression artérielle. Avant même que l'adrénaline ait été obtenue à l'état de pureté, Oliver et Schaeffer (1895) avaient mis en évidence la propriété quasi spécifique que possède cette substance de déterminer, lorsqu'elle est introduite dans l'organisme, une constriction intense de tous les vaisseaux. L'adrénaline exerce également sur le cœur une action de stimulation si efficace que, ainsi que l'a démontré Langendorff, un cœur isolé ayant cessé de battre, soumis à l'action de cette substance, est incité à de nouvelles contractions. L'action de l'adrénaline sur le système vasculaire mérite, pour le sujet qui nous occupe, d'être étudiée avec détails; mais avant de nous consacrer à cette étude, envisageons rapidement, parmi les plus importantes propriétés physiologiques de cette substance, celles qu'il importe que nous rappellions pour l'exposé de notre sujet.

L'adrénaline exerce une action dilatatrice sur la musculature bronchique (Brodie-Dixon, puis ultérieurement Panceschko et Pollak). Un fait intéressant à constater, c'est que cette dilatation ne s'exerce de façon vraiment efficace que sur les bronchioles se trouvant en état de contraction effective

et beaucoup moins sur les bronchioles à l'état de repos. Cette particularité nous explique l'efficacité de l'adrénaline dans le traitement de la crise d'asthme. On est en droit de s'étonner, en considérant superficiellement les faits que nous venons d'énoncer précédemment, que l'adrénaline soit vaso-constrictrice pour les vaisseaux et dilatatrice pour les bronches. Or, depuis les intéressants travaux de Langley, Bayer et Dale, on sait qu'on doit considérer l'adrénaline comme un excitant spécifique des terminaisons du sympathique; action dite « sympathico-mimétique ». Il en résulte que lorsque le sympathique agit comme nerf constricteur, l'adrénaline produit de la constriction et lorsque le sympathique agit comme dilatateur, l'adrénaline devient également dilatatrice. Ce fait se confirme pour tous les appareils autres que le système vasculaire ou le poumon. Ainsi donc, cette apparence d'activités contradictoires de l'adrénaline n'a rien de réel, ce corps agit de façon univoque, en excitant partout et toujours le sympathique.

L'adrénaline préside pour une part au métabolisme des substances minérales calciques. Elle favorise la fixation de cet élément dans l'organisme, toutefois son action dans ce domaine n'a pas encore été bien éclaircie. On sait que d'autres glandes à sécrétion interne interviennent dans ce processus, mais d'intéressantes expériences ont été particulièrement réalisées dans le cas de l'adrénaline.

C'est ainsi que P. Carnot et Gr. I. Slavu ont étudié l'influence de l'adrénaline sur la réparation osseuse et l'évolution du cal chez des chiens à qui ils avaient détaché, puis réimplanté des rondelles osseuses, à l'aide d'une couronne de trépan. Certains de ces animaux recevaient une injection sous-cutanée quotidienne de dix milligrammes d'adrénaline. Sacrifiés le dix-huitième jour, ces chiens présentaient à l'examen histologique une consolidation plus avancée que celle constatable chez le chien témoin sacrifié le vingt-troisième jour.

Parmi les rôles importants encore dévolus à cette substance dans l'économie, il y a lieu de signaler l'action antitoxique qu'elle est susceptible d'exercer sur les poisons les plus divers. Ce fait important a été mis en évidence par Langlois et Abe-lous. Ces auteurs ont montré que l'adrénaline a la propriété de neutraliser par exemple les poisons de la fatigue ou céno-

toxines, et de rendre au muscle fatigué par un travail exagéré sa contractilité. Son mode d'action dans ce cas particulier est diversement interprété.

Enfin l'adrénaline joue un rôle important dans l'évolution que subissent les substances hydrocarbonées dans l'économie. On en possède la preuve, par le fait que l'injection intraveineuse d'adrénaline détermine l'augmentation presque immédiate du sucre sanguin et une glycosurie plus ou moins importante. Nous aurons l'occasion, dans un chapitre suivant, d'envisager cette question de façon toute particulière; nous ne saurions y insister dès maintenant.

Telles sont les principales activités manifestées par l'adrénaline introduite dans l'organisme à titre expérimental et qu'il nous importait de signaler, ayant à en faire usage au cours de l'exposé qui va suivre.

B. — Les diverses voies d'introduction expérimentales ou thérapeutiques de l'adrénaline dans l'organisme. Résultats comparatifs.

L'adrénaline peut, à titre expérimental ou thérapeutique, être introduite dans l'organisme par les voies les plus diverses. Celles-ci sont représentées par la voie veineuse, la voie sous-cutanée et intramusculaire; on peut encore y adjoindre la voie digestive en introduisant la substance active soit par la bouche, soit encore par le rectum à l'aide du lavement ou du suppositoire.

Lorsqu'on administre une substance médicamenteuse active, un alcaloïde comme la strychnine par exemple, on observe que, quelle que soit la voie d'introduction employée, les effets physiologiques obtenus sont, dans leurs grandes lignes, iden-

tiques à eux-mêmes. Ils peuvent cependant varier dans la rapidité de leur apparition, leur intensité ou la durée pendant laquelle ils tiennent l'animal sous leur action, par le fait que l'absorption ne s'est pas faite par les diverses voies aussi rapidement ou aussi complètement. Au contraire, on observe, lorsque l'adrénaline est introduite dans l'organisme par des voies différentes, des variations considérables, ou même la disparition complète de certaines de ces actions. C'est ainsi que la manifestation la plus importante de l'activité physiologique de l'adrénaline par voie intraveineuse, l'action sur la pression artérielle, peut pour d'autres modes d'administration, complètement manquer. On conçoit tout l'intérêt qu'il y a en présence de tels faits, à faire une étude particulière des réactions que provoque l'introduction de cette substance par les diverses voies, car, en effet, il est impossible de conclure des réactions physiologiques observées pour une de ces voies, aux réactions physiologiques d'un autre mode d'introduction.

Voie intra-veineuse. — La voie intra-veineuse représente pour beaucoup de médicaments la voie d'introduction déterminant le maximum d'activité physiologique. Pour l'adrénaline en particulier, aucune entrave par cette voie n'est apportée à sa pénétration directe et immédiate dans le torrent circulatoire, contrairement à ce qui se passe lorsqu'on se propose d'introduire indirectement cette substance dans la circulation, par la voie sous-cutanée par exemple. Elle doit y subir, préalablement à sa diffusion dans l'organisme, une absorption capillaire dont elle-même gêne la réalisation par l'action vaso-constrictrice qu'elle détermine localement. En raison de ces faits, la voie intra-veineuse constitue la voie de choix d'introduction de l'adrénaline et c'est à elle qu'il y a lieu de s'adresser pour mettre en évidence au maximum les diverses modalités de son action physiologique.

L'adrénaline manifeste ses effets sur la circulation aussi bien en application locale sur les muqueuses et les vaisseaux, qu'injectée dans le torrent circulatoire. Elle y provoque une vaso-constriction qui, pour des doses suffisantes, peut être considérable. A tel point que si on effectue une perfusion dans

un organe isolé, la circulation artificielle peut s'arrêter si on introduit dans le liquide perfuseur une quantité suffisante de solution.

Cette action vaso-constrictrice de l'adrénaline introduite dans la circulation générale s'exerce avec d'autant plus de netteté qu'il s'agit de plus petits vaisseaux; mais les grosses artères (Frey 1905) et les veines subissent également ce resserrement (Crawford 1919).

La vaso-constriction ainsi provoquée par l'adrénaline lorsqu'elle est injectée dans l'organisme détermine l'élévation de la pression artérielle. Nous nous arrêterons plus longuement à l'étude de ce phénomène, qui représente l'activité la plus particulière, la plus spécifique de l'extrait capsulaire.

L'importance de cette manifestation vasculaire est telle qu'elle a été utilisée non seulement pour apprécier la valeur d'une adrénaline, mais encore pour déceler la présence de cette substance dans les liquides ou les humeurs. Il est certains points particuliers de cette action qui méritent, pour le sujet qui nous occupe, de retenir notre attention.

Lorsqu'on injecte à un chien par la veine saphène une dose d'adrénaline de 1/4 de milligr. par kilogramme d'animal, celui-ci étant disposé pour enregistrer à la carotide la valeur de la pression artérielle, on observe une élévation qui peut atteindre le taux maximum de 13,50 et même 17,5 Hg. (Carnot). Cette élévation commence presque immédiatement après l'injection, la pression artérielle s'élève avec une rapidité, une brusquerie remarquables et atteint son maximum en quelques secondes. Elle s'y maintient le plus généralement environ 15" à 20" et est suivie ultérieurement d'une hypotension de 3 à 4 cc. de mercure au-dessous de la tension initiale. La chute s'effectue progressivement et sa durée, autrement dit le temps qui s'écoule entre le maximum d'hypertension et le retour à la pression normale, est courte et n'excède généralement pas deux à trois minutes.

Si, le retour de la pression à l'état normal étant effectué, on réinjecte à ce moment à l'animal une nouvelle dose efficace d'adrénaline identique à la première, on détermine une nouvelle élévation de la pression artérielle en tous points semblable à la première. On peut renouveler ce phénomène plusieurs

fois de suite et obtenir des réactions en tous points comparables.

Hunt, en 1901, a montré qu'il existe une relation directe entre la dose injectée et l'élévation de la pression artérielle. C'est ainsi, par exemple, que si chez un chien préalablement atropiné on injecte successivement des doses progressivement croissantes, on note les réactions suivantes :



0,00008	par kilog =	5 cc. Hg.
0,00025	par kilog =	7 cc. Hg.
0,0005	par kilog =	15 cc. Hg.

Ainsi donc, sans qu'on puisse relever un parallélisme étroit entre les doses injectées à l'animal et la réaction vasculaire observée, il n'en est pas moins constatable que dans une certaine mesure l'action hypertensive est plus ou moins en fonction directe de la dose injectée.

Il résulte des données qui précèdent que l'action vasculaire de l'adrénaline est essentiellement caractérisée par ce fait que de faibles doses de substance introduites sont susceptibles de déterminer une action hypertensive d'une puissance relativement considérable. Un deuxième point important réside dans cette constatation que la durée du phénomène est relativement très courte. L'action de l'adrénaline provoque un véritable coup de pression, c'est, pourrait-on dire, un médicament « explosif ». A quoi tient ce manque de prolongation d'action de la substance active? On a cherché à l'expliquer par l'épuisement et le relâchement consécutif des éléments contractiles de la paroi vasculaire, fatigués par la brusquerie et l'intensité de l'action constrictrice déterminée par l'adrénaline. Mais cette hypothèse ne peut être prise en considération, en raison de ce fait qu'aussitôt que la chute de pression se trouve réalisée, si on réinjecte à l'animal la même dose de substance active, on provoque de nouveau les mêmes phénomènes d'hypertension.

On aurait pu penser que la cessation de l'activité physiologique de l'adrénaline était conditionnée par l'élimination extrêmement active et rapide de cette substance par les urines.

Or, on sait que celle-ci n'apparaît dans les urines que lorsque des doses importantes ont été introduites dans l'organisme, et encore en proportions relativement minimales.

Aussi a-t-on été obligé d'admettre — et nombre de preuves sont venues confirmer cette opinion — que l'action de l'adrénaline cesse de s'exercer par suite de la destruction rapide de cette substance dans l'organisme.

Ce fait, touchant de très près le sujet qui nous occupe, mérite que nous nous y arrêtions quelques instants.

Langlois et Camus ont montré que le sang détruit lentement l'adrénaline *in vitro*. Si l'on met à l'étuve à 38° un mélange de sang et d'adrénaline, celle-ci conserve son action sur la pression artérielle pendant 30 à 40 minutes, le sang laqué, défibriné, détruisant l'adrénaline plus rapidement que le sang normal. C'est ainsi que 10 gr. d'adrénaline mis dans 200 cc de sang défibriné, oxygéné, sont détruits complètement en deux heures. Les muscles manifestent une activité destructrice minime, presque nulle; Metzger a pu conserver son activité plusieurs heures, à une solution d'adrénaline enfermée dans les tissus par une ligature. En fait, il résulte de nombreuses expériences que l'organe le plus actif à cet égard est le foie (Gley-Langlois). Scoffrede (1907) en a fourni une preuve intéressante en faisant perfuser une solution d'adrénaline dans cet organe excisé et en constatant que la destruction de la substance active y est des plus rapides.

On admet généralement que l'adrénaline est détruite par oxydation. Cette oxydation doit porter, au moins dans un premier temps, sur le groupement alcoolique de la chaîne latérale transformant ainsi l'adrénaline en adrénalone, substance encore efficace au point de vue de l'activité vaso-constrictrice, mais de façon notablement inférieure. Ultérieurement, l'adrénaline doit subir des destructions plus complètes, mais le mécanisme en est jusqu'à ce jour ignoré. Cette destruction trouve une preuve indirecte dans le fait de l'absence d'élimination de cette substance par les urines.

Voie intramusculaire. — La voie d'introduction intramusculaire semble être, après la voie intraveineuse, la plus efficace,

tout en restant cependant bien inférieure, quant à l'activité physiologique.

Helsey (1909) a fait à cet égard une série de recherches chez l'homme. Il a enregistré les modifications de la pression artérielle pour une même dose d'adrénaline introduite dans l'organisme par voie buccale, puis par voie hypodermique et enfin par voie intramusculaire. Il a constaté que l'adrénaline donnée par la bouche ne détermine aucune modification de la pression artérielle, que la même dose a déterminé, par voie hypodermique, une augmentation de 0 cc 5 à 1,5 cc Hg. Mais ces élévations de pression ont été inconstantes et, lorsqu'elles survenaient, très variables. Ces différences d'action de l'adrénaline, suivant la voie d'introduction choisie, ne paraissent pas devoir être attribuées à une destruction plus ou moins grande du principe actif dans les tissus dans lesquels il diffuse, mais plutôt à un retard plus ou moins considérable de l'absorption déterminé par la vaso-constriction locale. C'est sans doute à cause de la lenteur de la pénétration de l'adrénaline dans l'organisme qu'aucune manifestation hypertensive n'est observée, la substance active ne se trouvant, à aucun moment, en quantité suffisante dans la circulation pour provoquer cette action.

Voie sous-cutanée. — La voie sous-cutanée, si on en juge par les variations de la pression artérielle, est une voie peu efficace. Doit-on déduire de cette constatation que l'adrénaline injectée sous la peau n'est pas absorbée? Nous ne le croyons pas et nous en donnerons, au cours de l'exposé de nos propres recherches, la preuve certaine. Nous nous contenterons ici de fournir une preuve clinique, tous les jours vérifiée par les praticiens : une injection sous-cutanée d'adrénaline provoque la sédation des crises d'asthme de la façon la plus manifeste. Ce fait, à lui seul, confirme la pénétration de cette substance dans l'organisme.

Ainsi que nous pouvons nous en rendre compte par ce qui vient d'être exposé, les voies d'introduction par injection constituent les procédés les plus efficaces capables de faire apparaître, dans l'organisme, au maximum, les propriétés physiologiques de l'adrénaline. Mais il est à retenir que la voie

intraveineuse est, à cet égard, de beaucoup supérieure aux autres voies de pénétration.

Voie rectale. — Certains auteurs ont eu recours à la voie rectale pour faire pénétrer l'adrénaline dans l'organisme. Les recherches de Lesné et Dreyfus (1912) ont fourni une contribution importante à l'étude de cette voie d'administration. Ces auteurs rapportent que l'introduction de l'adrénaline chez le lapin, au moyen d'une sonde placée dans le rectum, à une dose qui, dans l'intestin grêle, reste inoffensive, est, dans ce cas particulier, suivie de mort. Ils constatent que l'adrénaline injectée dans le rectum reste toxique à des doses tout à fait comparables à celles qui sont mortelles en injection sous-cutanée. Sans doute les riches anastomoses des veines hémorroïdales permettent-elles à la substance de gagner directement le système cave et de là la circulation générale en évitant le foie.

Absorption au niveau d'une muqueuse. — Voie buccale. — On peut encore se proposer de faire pénétrer l'adrénaline dans l'organisme par simple absorption au niveau d'une muqueuse. Les physiologistes ont reconnu que l'adrénaline, mise au contact d'une muqueuse, détermine sur les capillaires une vaso-constriction si énergique que le courant sanguin est considérablement diminué, même quelquefois aboli. Dans ces conditions, aucune pénétration de la substance active ne peut s'effectuer et, dit-on, c'est la raison pour laquelle on ne constate aucune modification de la pression artérielle.

Lorsqu'on l'administre par la bouche, l'adrénaline détermine les mêmes effets de vaso-constriction au niveau des muqueuses buccale, stomacale et intestinales; la même objection que précédemment subsiste en ce qui concerne son absorption. Et de fait, on ne constate par ce mode d'introduction aucune élévation de la tension artérielle.

Nous n'insisterons pas davantage sur cette question particulière, que nous nous proposons de traiter dans un chapitre spécial.

Enfin, rappelons pour mémoire qu'on s'est proposé d'utiliser la voie nasale. Pilcher (1914) a avancé que l'injection sous pression dans les cavités nasales de la solution d'adrénaline est aussi efficace que l'injection par voie intraveineuse. Ces résultats demandent à être confirmés.

CHAPITRE II

ÉTUDE PARTICULIÈRE ET CRITIQUE DE L'ABSORPTION DE L'ADRÉNALINE PAR VOIE DIGESTIVE

A. — *Preuves et arguments fournis en faveur de la théorie de la non-absorption.*

L'opinion de la non-absorption de l'adrénaline par voie digestive a été soutenue par la plupart des physiologistes et des biologistes qui se sont occupés de la question. Nous rapporterons l'ensemble des arguments fournis à cet égard.

Il suffit, pour déterminer une élévation de la pression artérielle enregistrable à l'hémodynamomètre, de faire pénétrer dans la circulation de l'animal, le chien dans le cas particulier, puisque celui-ci est le plus souvent utilisé pour ces types de recherches, une quantité extrêmement minime d'adrénaline; même à la dose infiniment petite de un centième de milligramme par kilo d'animal, on détermine une augmentation de la pression artérielle des plus manifeste. Le phénomène de l'élévation de la pression sanguine constitue donc un test de la pénétration de l'adrénaline dans l'économie. Or, si un animal étant placé dans les mêmes conditions que pour la mise en évidence du test précédent, on introduit dans l'estomac ou mieux encore dans le duodenum une dose d'adrénaline 5, 10 fois plus forte que la dose nécessaire par voie intra-veineuse, on ne détermine aucune réaction vasculaire, pas même à l'état d'ébauche. Cette expérience, réalisée par nombre de physiologistes, s'est toujours montrée négative. Nous-même, dans des expériences préliminaires, avons fréquemment vérifié ce phénomène; il ne saurait être mis en doute. Ce fait expérimental a pu apparaître aux yeux de certains physiologistes

comme une preuve péremptoire de la non-absorption de la substance, car, étant donné que les modifications de la pression artérielle surviennent pour des doses extrêmement minimes d'adrénaline, on doit admettre, puisqu'aucune de ces modifications n'est appréciable lorsque l'adrénaline est donnée par cette voie, que l'absorption est nulle.

On a cru trouver une autre preuve de la non-absorption de l'adrénaline le long du tractus digestif, dans l'étude comparative qui a été faite de la toxicité de ce corps par les diverses voies d'introduction. Les recherches expérimentales ont surtout été effectuées sur le lapin, le cobaye ou la grenouille. Il résulte de ces travaux (Lesné) que l'adrénaline possède une toxicité relativement élevée. On constate l'apparition des phénomènes toxiques presque aussitôt après la pénétration de la substance dans l'économie.

Ils sont caractérisés par l'apparition d'une dyspnée intense, des phénomènes de prostration, l'élévation de la pression artérielle, l'accélération du pouls avec diminution de son énergie, des vomissements, de l'excitation générale, tardivement on note une chute importante de la température et une paralysie centrale ascendante avec convulsion. La mort, dans son mécanisme, semble différer avec les espèces animales. C'est ainsi que chez le chien elle semble déterminée par une dilatation cardiaque aiguë, chez le chat elle serait le résultat d'une paralysie respiratoire. La dose toxique est très différente chez les animaux à sang froid ou à sang chaud.

Injectons intraveineuses :

Lapin : 0,0004, souvent mortelle; 0,0006, toujours mortelle.

Cobaye : 0,0001, souvent mortelle; 0,0002, souvent mortelle.

Injectons sous-cutanées :

Lapin : 0,010 par kilo, souvent mortelle; 0,02 par kilo, toujours mortelle.

Cobaye : 0,06 par kilo, souvent mortelle; 0,010 par kilo, toujours mortelle.

Grenouille : 0,500 par kilo, souvent mortelle; 1 gr. par kilo, toujours mortelle (Lucien et Parisot).

D'autres auteurs ont donné des chiffres un peu différents (Battelli). Nous n'avons pas cru devoir les reproduire ici, ces chiffres s'écartant peu de ceux que nous venons de citer.

Si, tablant sur les données de toxicité indiquées ci-dessus, on fait ingérer respectivement aux animaux des doses 5, 10 fois mortelles d'adrénaline, on n'observe l'apparition d'aucun phénomène toxique. Evidemment ces résultats, pris en eux-mêmes, peuvent paraître impressionnants et semblent apporter une confirmation de plus à la théorie de non-absorption. Une véritable expérience du même ordre s'est accidentellement trouvée réalisée chez l'homme. C'est ainsi que Grasset a rapporté l'observation d'un tuberculeux qui avait ingéré successivement la dose de 20 cc, puis de 15 cc de la solution d'adrénaline au millième pour se donner la mort, et qui, à la suite de cette ingestion, ne parut ressentir aucun trouble. La tension artérielle n'a pu être prise par l'observateur, malgré tout l'intérêt que sa mesure présentait dans le cas particulier. Certains auteurs, en raison de ces faits, ont osé employer l'adrénaline par voie buccale à fortes doses dans un but thérapeutique. C'est ainsi que des pédiâtres utilisent chez l'enfant, même chez le nourrisson, l'adrénaline par voie buccale à des doses relativement élevées : XX gouttes à la fois de la solution au millième chez un enfant de 6 mois de 5 kilos, soit 0,0002 par kilo, dose considérable si l'on songe que cela correspond en fait l'absorption pour un adulte du poids moyen de 60 kilos de 0,012 d'adrénaline. Or cette dose peut être renouvelée 3 fois dans la journée sans inconvénient. Par contre, on s'explique également que certains auteurs tablant sur les données de toxicité fournies par voie intraveineuse ou sous-cutanée, se montrent d'une extrême prudence dans la posologie qu'ils recommandent par voie buccale (Manquat) et marquent des doses de XXX gouttes comme un maximum dangereux à ne pas dépasser. On voit, toutefois, que ce sont là des craintes non fondées et que l'expérience réduit à néant.

Telles sont les preuves fondamentales qui ont pu entraîner la conviction de certains expérimentateurs et leur permettre de considérer comme nulle l'absorption de l'adrénaline par voie digestive et on s'est demandé quelle pouvait être la cause de cette non-absorption. On crut trouver une explication de ce

phénomène dans le fait que l'adrénaline, ainsi que l'expérience le prouve, détermine localement sur le tissu avec lequel elle est en contact une vaso-constriction intense, vaso-constriction telle que toute la région imprégnée de la substance se trouve pendant tout le temps d'action à l'état d'ischémie plus ou moins accusée. Si la concentration de la solution de l'adrénaline est suffisante, circulation sanguine, réalisant par le rétrécissement du calibre l'ischémie peut devenir totale, avec suppression absolue de la des vaisseaux un phénomène semblable à la ligature vasculaire. On conçoit aisément, s'il se prolonge, que les muqueuses stomacales et duodénales, subissant par le contact avec l'adrénaline ingérée une action anémianté aussi puissante, deviennent tout à fait impropres à effectuer leur fonction d'absorption. C'est donc l'adrénaline qui crée elle-même, par sa propre activité physiologique, l'entrave à sa pénétration dans l'économie.

Cette explication, basée sur certains faits expérimentaux exacts, satisfaisant l'esprit en exposant la genèse du phénomène, acheva de constituer le dogme de la non-absorption de l'adrénaline par voie digestive et, par conséquent, l'inutilité absolue d'espérer pouvoir réaliser une thérapeutique efficace en utilisant cette voie d'administration.

Discussion des preuves physiologiques de la non-absorption de l'adrénaline par voie digestive.

Rappelons d'un mot les expériences physiologiques qui servent de base à la théorie de la non-absorption de l'adrénaline par voie digestive.

Les physiologistes utilisant comme test de l'activité de l'adrénaline sur l'organisme les variations de la pression artérielle ont constaté que, alors que pour des doses de l'ordre des fractions de milligrammes cette substance injectée dans le torrent circulatoire produit presque immédiatement des variations de pression très appréciables, la même dose, et bien plus, une dose 10 et 20 fois plus forte administrée en ingestion ne provoque aucune réaction vasculaire. Des doses également minimes injectées à l'animal, dans la circulation générale, pro-

voquent des phénomènes toxiques, parfois même la mort de l'animal, tandis que ces mêmes doses, quintuplées, prises par voie digestive, n'y produisent aucun trouble.

C'est en s'appuyant sur les faits précités que les physiologistes ont été amenés à nier l'absorption de l'adrénaline administrée par la voie digestive. Cette conclusion qui semble s'imposer est cependant, de fait, essentiellement critiquable, étant données les conditions de l'action tout à fait particulière de l'adrénaline. Une expérience suggestive à cet égard fera mieux comprendre qu'un long exposé l'erreur qui sert de base à ce raisonnement.

Si on injecte à un chien, par la saphène, une dose d'adrénaline exactement calculée pour être au-dessous de la dose minima reconnue nécessaire pour provoquer une ébauche de réaction vasculaire, si 5 minutes après on injecte une dose identique, et ainsi de suite durant une heure, on pourra, par ce procédé, faire pénétrer dans l'économie de l'animal une dose d'adrénaline 5, 10 fois et plus supérieure à la dose active, capable d'élever la pression artérielle, sans cependant provoquer aucune réaction vasculaire. Cela résulte du fait que l'adrénaline est détruite rapidement dès son introduction dans l'organisme et qu'il n'y a par suite aucune accumulation possible de cette substance; si bien que, dans le cas particulier de l'expérience précitée, une dose est déjà détruite avant que la suivante, injectée peu de temps après, ait eu le temps de faire sentir ses effets. On peut rendre l'expérience précédente encore plus évidente et reproduire en quelque sorte par injection dans la saphène le processus qui se trouve en fait réalisé, au niveau de la muqueuse digestive, en utilisant le dispositif expérimental suivant.

On fait pénétrer chez un chien, par la voie de la saphène, de façon continue, mais extrêmement lente, une solution très étendue d'adrénaline. On peut ainsi, par ce procédé, introduire dans l'organisme de l'animal des doses relativement élevées de substance active, sans réaliser d'effets vasculaires. Du fait de la lenteur de l'injection, il s'est établi un parallélisme quasi parfait entre la pénétration de la substance active et sa destruction, de telle sorte qu'il ne peut y avoir à aucun moment accumulation de cette dernière et que, de ce fait, l'organisme ne se

trouve jamais en présence d'une quantité d'adrénaline active suffisante pour être efficace. On conçoit l'importance d'une telle expérimentation et la critique qu'elle permet d'opposer aux conclusions formulées sur la non-absorption de l'adrénaline par voie digestive. En effet, il se peut que l'adrénaline soit absorbée au niveau de la muqueuse intestinale, mais que cette absorption soit, dans le temps, si minime qu'à aucun moment une concentration de la substance dans le sang soit suffisamment élevée pour devenir physiologiquement active. Ces expériences, qui permettent de réfuter l'argumentation sur laquelle s'appuie la théorie de la non-absorption de l'adrénaline par le tube digestif, n'apportent cependant pas par elles-mêmes la preuve de l'absorption. Cette question reste donc entièrement posée.

B. — Preuves et arguments fournis en faveur de la théorie de l'absorption digestive de l'adrénaline. Discussion.

Les physiologistes ont reconnu à l'adrénaline tout un ensemble de propriétés de premier ordre qui ont inspiré aux cliniciens les applications thérapeutiques actuellement en usage. C'est ainsi qu'on a utilisé tour à tour l'adrénaline comme tonique cardio-vasculaire dans les divers états de collapsus, qu'on a fait appel à cette substance au cours des crises d'asthme en raison de son action broncho-dilatatrice, qu'enfin on l'a utilisée dans nombre d'autres affections telles que le rachitisme, etc.

A la lumière des travaux physiologiques qui ont établi que seules les voies d'introduction par injection étaient susceptibles d'être productrices de phénomènes réactionnels vasculaires ou bronchiques, les thérapeutes ont retenu exclusivement ces voies pour les traitements où ces réactions doivent être recherchées. Au contraire, pour toutes les autres thérapeutiques, ils se sont de préférence adressés aux voies d'introduction digestives plus faciles, plus maniables, exemptes de tout danger. Cette pratique a été plus particulièrement utilisée par les pédiâtres en raison du fait que, chez l'enfant et le nourrisson, les piqûres sont mal acceptées par le petit malade et sa famille.

Cette pratique thérapeutique a conduit les médecins à des conclusions, toutes opposées à celles fournies par l'expérimentation physiologique, ces conclusions étant basées sur l'efficacité non douteuse et même souvent remarquable de l'adrénaline introduite dans l'organisme par cette voie.

C'est ainsi que, dans le rachitisme et l'ostéomalacie, l'administration quotidienne de quelques gouttes de la solution d'adrénaline au millième par la bouche semble avoir l'influence la plus heureuse sur la fixation osseuse des sels de chaux. La preuve nous en a été fournie maintes fois au cours de notre séjour dans le service de M. le Professeur Marfan, qui a volontiers recours à ce médicament.

M. Sergent, dans ses *Etudes cliniques sur la tuberculose* (1918), signale les bons effets de l'adrénaline donnée en ingestion concurremment avec l'application du régime de recalcification de Ferrier. Il donne ce médicament à la dose de 1 à 2 milligrammes par jour, par prises fractionnées pendant une durée de 10 jours. Le Dr Lunaud, dans sa thèse : *Essai de traitement opothérapique des eczémas du nourrisson*, dont la partie expérimentale a été réalisée en collaboration avec le Dr Dorlencourt, rapporte plusieurs cas de guérisons et d'améliorations de l'eczéma par le traitement surrénal associé ou non au traitement thyroïdien. La dose prescrite dans le cas particulier était de XV à XXX gouttes de la solution d'adrénaline au millième par jour, répétée pendant une durée de 10 jours. Il semble légitime d'attribuer à l'action antitoxique de l'adrénaline sur les poisons eczématigènes les résultats obtenus.

L'adrénaline a été encore employée avec succès dans nombre d'autres états pathologiques; c'est ainsi qu'elle a été aussi prescrite dans le traitement des vomissements incoercibles de la grossesse et le ptyalisme qui accompagne habituellement cet état. Une récente communication sur ce sujet vient d'être faite à la Société d'Obstétrique et de Gynécologie par M. le Professeur Rathery (8 mai 1922). Il ne nous paraît point inutile d'en rappeler les données essentielles. Il s'agissait de femmes primipares ou multipares qui, dès le premier ou deuxième mois de la gestation, présentaient des vomissements incessants, avec un état général mauvais, asthénie, température basse, tension artérielle oscillant autour de 10/6, 9/5, pouls très rapide.

Les urines diminuées révélèrent la présence de corps acétoniques. L'adrénaline a été donnée à la dose de 1 à 2 milligrammes par la bouche, et la durée du traitement fut de 7 jours au maximum. Les vomissements cessèrent rapidement, l'asthénie diminua et le pouls redevint normal. L'action de l'adrénaline fut durable et l'auteur n'a jamais vu réapparaître les vomissements.

Un fait de même ordre est rapporté par le Dr Trillat, dans le *Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie*. C'est l'histoire d'une primipare entrée à la clinique Baudelocque pour vomissements graves et pyalisme. En réalité, il s'agissait de salive déglutie et rejetée le matin par la malade. Quinze jours après l'entrée de celle-ci à la clinique, on donne par voie buccale X gouttes de la solution d'adrénaline au millième, ce traitement étant renouvelé chaque jour pendant 9 jours. Le résultat fut immédiat et durable et la malade, guérie, put quitter l'hôpital. Citons encore l'observation que M. Jean Lépine a présentée à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon (13 décembre 1921), qui démontre que l'adrénaline peut être d'un précieux secours thérapeutique contre les névralgies faciales, opinion à l'appui de laquelle il cite l'observation suivante :

Il s'agit d'une femme de 37 ans atteinte de névralgie faciale peu après un accouchement qui, après avoir suivi le traitement habituel et subi plusieurs interventions chirurgicales sans résultat, fut soumise au traitement adrénalinique. L'auteur prescrivit XX gouttes par jour de la solution au millième, un cachet de tricalcine fluorée et un centigramme d'extrait de belladone. Peu à peu, la sensibilité douloureuse disparut et l'auteur attribue l'amélioration produite à l'action favorisante de l'adrénaline sur la récalcification du massif osseux que traverse le nerf sous-orbitaire.

Nous devons à l'obligeance de M. le Dr H. Lemaire, Médecin des Hôpitaux, quelques observations d'asthme guéri par la médication adrénalinique donnée en ingestion; cet auteur a observé plusieurs cas d'asthme avec rhinorrhée, pour lesquels l'administration de XXX à LX gouttes d'adrénaline par la bouche, en 3 fois dans la journée, amène une sédation rapide des crises et diminue leur nombre. Mais, parmi ces faits, le cas

le plus typique est celui d'un cocher qui, atteint d'un asthme essentiel dont il n'avait pu obtenir la guérison par les médications habituelles, vit rapidement son état s'améliorer, puis les accès s'atténuer et disparaître enfin complètement par ce traitement.

Les quelques exemples que nous venons de rapporter sont, à notre sens, suffisamment probants pour ne permettre aucun doute quant à l'efficacité de la thérapeutique adrénalinique par voie d'ingestion.

Ces preuves médicales suffisent-elles à entraîner la conviction de l'absorption de l'adrénaline par cette voie? Nous ne le croyons pas, car il s'agit là d'une série d'observations du plus grand intérêt, mais qui ne possèdent point le rigorisme d'une expérimentation physiologique. Elles n'acquièrent une certaine valeur que du fait de leur nombre et de l'unanimité de leurs conclusions.

On se trouve donc en présence de deux conclusions, l'une basée sur l'expérimentation physiologique, l'autre sur l'observation clinique et thérapeutique, qui sont entièrement opposées, chacune apportant à l'appui de sa thèse un ensemble de faits expérimentaux qui, pris en eux-mêmes, ne sauraient être mis en doute. C'est donc dans l'interprétation des faits qu'il faut chercher l'explication de ces divergences d'opinion.

Nous avons donc repris l'étude de cette question sur des bases nouvelles et cherché à y apporter une solution définitive. Il fallait pour cela utiliser comme moyen d'appréciation de la pénétration de l'adrénaline dans l'organisme une réaction physiologique essentiellement propre à cette substance, plus sensible, et exigeant pour se manifester des conditions moins particulières que celles nécessitées pour l'apparition de la réaction vaso-motrice. Nous nous sommes adressé à cette propriété remarquable que possède l'adrénaline de provoquer une augmentation du taux du sucre sanguin lorsqu'elle est introduite dans l'économie. C'est à cette étude particulière qu'a été consacré le présent travail.

CHAPITRE III

ÉTUDE COMPARATIVE DES VARIATIONS DE LA GLYCÉMIE CONSÉCUTIVE A L'INJECTION ET A L'INGESTION D'ADRÉNALINE

A. — *Technique et procédé d'étude.*

Ayant dans le chapitre précédent exposé les divers arguments qui peuvent être fournis à l'appui, tant de la thèse de la non-absorption de l'adrénaline par voie digestive que de son absorption, ayant discuté presque dans leurs détails ces arguments et la valeur qu'il y a lieu de leur accorder, nous avons conclu en montrant que la question de l'absorption de l'adrénaline après ingestion restait entière et sans solution satisfaisante. L'étude de cet intéressant problème doit être repris, et ne peut l'être avec quelque chance de succès qu'en s'adressant à des techniques expérimentales de contrôle autres que l'évaluation des modifications de la pression artérielle qui ne saurait servir de critérium. Nous nous sommes proposé d'utiliser à cet effet la propriété remarquable que possède l'adrénaline de déterminer lorsqu'elle est produite dans l'organisme, même à des doses minimes, une élévation considérable du taux normal du sucre sanguin. Ce fait important a été rapporté pour la première fois par Blum (en 1901) qui a signalé que l'injection de l'adrénaline par voie hypodermique déterminait l'apparition de la glycosurie. Pollak (1919), puis Underhill (1911), reprenant l'étude du phénomène, ont constaté que l'adrénaline introduite par voie intraveineuse ou intramusculaire serait moins efficace à cet égard que par voie sous-cutanée. Ultérieurement de nombreux auteurs ont apporté leur contribution à cette question. Le mécanisme de cette action a donné lieu à de multiples travaux. En faire l'analyse

serait sortir du cadre étroit de ce travail et du programme que nous nous sommes fixé.

Rappelons seulement, parmi les résultats auxquels ont abouti ces recherches, ceux qui ont un rapport direct avec le sujet qui nous occupe.

L'adrénaline détermine de l'hyperglycémie, et une glycosurie qui serait secondaire à ce phénomène. Gramenitzki (1912) montra, d'ailleurs, que la glycosurie est généralement proportionnelle à la glycémie et que le rein ne jouait aucun rôle dans ce processus, fait qui fut, d'ailleurs, confirmé par les travaux de Zuelzer (1901), Meltzer (1902). Cette hyperglycémie adrénalinique semble pouvoir être attribuée à l'action directe de l'extrait capsulaire sur le foie. Mais le mécanisme intime en est encore ignoré, malgré les intéressantes recherches effectuées à cet égard par Claude et Beaudoin (1912) et Achard et Desbouis. A l'appui du rôle direct du foie, il suffit de retenir avec nous que, après injection d'adrénaline, le sang des veines sus-hépatiques contient plus de sucre que celui de la veine-porte. D'autre part, si on effectue une perfusion dans un foie excisé à l'aide d'une solution d'adrénaline, on observe que la formation du sucre est augmentée, mais il n'y a pas de glycémie lorsqu'on s'adresse, par exemple, à un foie dégénéré par le phosphore. (Franck et Isaac, 1912.)

Certains autres auteurs ont voulu établir un rapport direct entre le pouvoir vaso-constricteur, la glycémie et la glycosurie. C'est ainsi que pour Straub (1909) et Retzmann (1909), ces deux processus sont directement parallèles, et de plus, seraient tous deux proportionnels à la rapidité de l'injection. Ces assertions sont certainement inexactes, nous aurons l'occasion d'en fournir la preuve ultérieurement.

Gramenitzki (1912), puis Ransom ont avancé une théorie qui, si elle était exacte, serait des plus intéressante. Mais elle demande confirmation. Ces auteurs croient que l'action hypertensive, autrement dit vaso-constrictrice et l'action glycémique sont dans la molécule d'adrénaline localisée en des points différents, et Mac Guigan, puis Mostrom (1913) apportent une confirmation de ce fait par l'observation que l'oxydation partielle de l'adrénaline détermine en premier lieu la disparition de l'action glycémique. Ceci est encore à vérifier, certaines expé-

riences que nous avons effectuées ne nous permettant pas de le croire.

La glycémie apparaît pour des doses extrêmement minimes d'adrénaline injectée dans le courant circulatoire. Il nous a été donné de le constater maintes fois au cours de notre expérimentation.

C'est ainsi qu'une injection de 1/100 de milligramme d'adrénaline par kilo, poussée dans la veine saphène du chien, provoque chez cet animal une augmentation du taux de la glycémie de 0,375 gr. par litre, par rapport au taux initial.

En raison des faits qui précèdent, il était légitime de supposer que l'étude des variations du sucre sanguin pourrait sans doute permettre de mettre en évidence le passage de l'adrénaline dans la circulation générale après son ingestion. Telle est l'idée directrice qui a présidé à l'ensemble des recherches expérimentales que nous avons effectuées et qu'il nous faut maintenant rapporter.

B. — Stabilisation du taux de la glycémie chez le chien durant le sommeil chloralosique. . .

Il était de toute nécessité pour conduire à bien les expériences que nous nous proposons de réaliser, que les animaux sur lesquels nous devons opérer fussent au moins durant un temps de 1 à 2 heures dans un état d'équilibre glycémique aussi constant que possible, ou chez lesquels les variations spontanées du sucre sanguin fussent assez faibles pour pouvoir être négligées. Ces conditions étaient, en effet, indispensables pour pouvoir juger des variations du taux du sucre sanguin, déterminé par le passage de l'adrénaline au travers de la muqueuse au cas où ce phénomène se produirait.

Nous avons recherché si le chien, toute précaution étant prise pour éliminer de la façon la plus complète que possible les causes extérieures susceptibles de modifier la glycémie,

Nous avons recherché si le chien, toutes précautions étant prises pour éliminer de la façon la plus complète que possible pouvait être utilisé pour une telle expérimentation (douleur, refroidissement et émotion). Dans ce but, nous avons réalisé

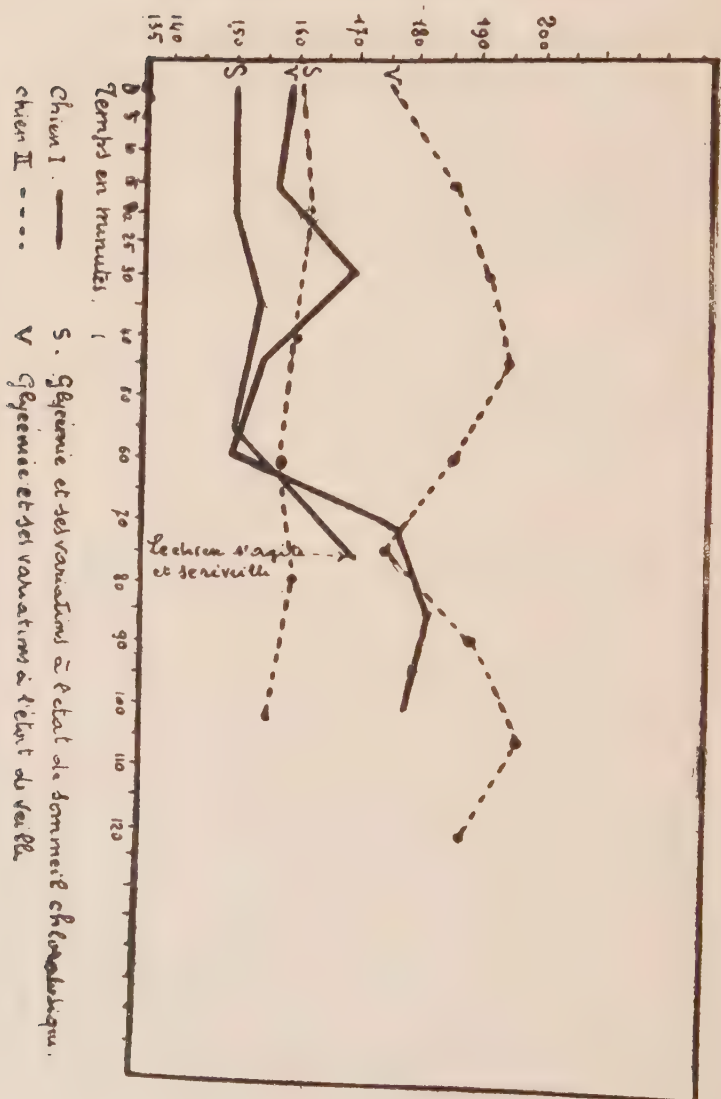
l'expérience suivante : On prélève sur un chien à jeun depuis douze heures 2 cc. de sang veineux ou artériel, suivant les expériences, de 15 en 15 minutes. Le sucre est dosé dans le sang total par la méthode de Folin et Wu, modifiée par O. Guillaumin. Celle-ci consiste à développer dans le tube même où a eu lieu la réduction de la liqueur cuprique, une coloration bleue stable par addition d'une solution phosphomolybdotungstique et à mesurer colorimétriquement par rapport à des étalons de glucose traités parallèlement. (Étalon I = 0 gr. 10 de glucose 0/00; étalon II = 0 gr. 20 0/00.) L'étude comparative des diverses solutions de glucose a été faite à l'aide du colorimètre de Duboscq.

Des résultats identiques ont été obtenus au cours de nombreuses recherches. Malgré le maximum de précautions, on a observé chez le même chien, d'un dosage à l'autre, en plus ou en moins, tant pour les sangs veineux qu'artériels, des différences notables oscillant entre 0,10 gr. et 0,30 gr. par litre, mais qui, dans certains cas, ont pu être beaucoup plus importants. (Dans un cas unique, le sucre augmenta de 1,12 gr. en 30 minutes.) Certains chiens peuvent exceptionnellement présenter une fixité assez étroite de leur glycémie. Généralement, l'énervement excessif de l'animal détermine de l'hyperglycémie; sauf ce cas, rien ne peut être prévu quant au sens des variations. Il résulte de ces premières recherches que, quelques précautions qu'on prenne, on ne peut, au cours d'une expérimentation, se mettre à l'abri de ces variations spontanées.

Pour obvier à ces inconvénients, nous nous sommes proposé d'effectuer ces mêmes recherches sous l'anesthésie générale. L'éther, le chloroforme déterminant des modifications importantes dans la teneur du sang en sucre (E. L. Scott, 1914), nous nous sommes adressé au chloralose.

Les mêmes précautions que précédemment étant prises, on injecte aux animaux une dose de chloralose suffisante pour déterminer un sommeil assez profond (0,125 gr. par kgr. d'animal). Le sang n'est prélevé que lorsque le sommeil est établi. Dans ces conditions, on note une stabilité remarquable du taux de la glycémie. Chez des animaux qui, à l'état de veille, manifestaient en un espace de temps de 15 minutes des différences par litre de 0,10 gr., 0,157 gr., et même en 30 minutes 0,227 gr.,

Sucre sanguin exprimé en centigrammes.



on trouve durant le sommeil des différences qui ne sont plus que de 0,01 gr., 0,08 gr., la maxima ayant été en 1 h. 20 de 0,084 gr. Les variations les plus importantes ont été pour de nombreuses expériences de 0,093 en 40 minutes. A cet égard, les courbes rapportées ci-dessus sont des plus démonstratives. La courbe V exprime les variations de la glycémie chez un chien à l'état de veille, durant une expérimentation d'une durée de 2 heures; la courbe S exprime ces mêmes variations chez un animal durant le sommeil chloralosique. Fait important qui souligne l'action régulatrice stabilisante du sommeil chloralosique, c'est que dès que le sommeil profond tend à s'atténuer, les variations réapparaissent; c'est ainsi qu'un chien resté durant 1 heure de sommeil profond en état d'équilibre parfait (variation maxima 0,06 p. 1.000), les premiers signes de réveil survenant, aussitôt, en 15 minutes, survient une variation de 0,20 gr.

Il résulte des faits rapportés, ainsi que cela a déjà d'ailleurs été signalé (Patton, Canon), que sous l'influence de causes diverses parmi lesquelles une part importante doit être sans doute faite à l'émotivité, quand on effectue en série des prises de sang sur le chien, on observe des variations spontanées et rapides du taux glycémique, qui restreignent pour une grande part la sécurité expérimentale de telles recherches. Durant l'anesthésie générale par le chloralose, il s'établit un état d'équilibre relativement très stable du taux du sucre sanguin; cette stabilité n'existe que durant le sommeil profond et cesse avec lui.

B. — Absorption de l'adrénaline par voie digestive.

De par les recherches que nous venons de rapporter, nous étions en possession d'une méthode particulièrement exacte nous permettant, sans crainte de causes d'erreur dues aux variations spontanées survenant chez l'animal, de juger de la teneur en sucre sanguin susceptible d'être déterminée par le passage de l'adrénaline dans le sang.

Dans le but de résoudre cette question particulière, nous avons réalisé tout un ensemble d'expériences.

Un chien étant chloralosé, en se conformant quant aux doses d'anesthésique, aux indications que nous avons fournies antérieurement, des prélèvements de sang sont effectués en suivant les procédés de technique indiqués précédemment. Le sang est recueilli dans des tubes contenant 0,005 gr. d'oxalate de soude; on agite le tube pendant tout le temps de l'opération pour éviter la coagulation. Deux dosages successifs de sucre sanguin sont effectués à 15 minutes d'intervalle afin de juger du taux normal de la glycémie de l'animal en expérience. On introduit alors à la sonde, dans l'estomac, la quantité d'adrénaline choisie, diluée dans 40 cc. d'eau. Cette opération étant effectuée en s'entourant de toutes les précautions nécessaires pour qu'aucune partie du liquide ne pénètre dans les voies aériennes. Un premier dosage est effectué dans le sang artériel 5 minutes après l'ingestion; puis ensuite de 10 en 10 minutes, l'expérience étant prolongée généralement une heure et demie à deux heures.

Tel est le protocole d'expérience que nous avons le plus généralement suivi.

Les deux tableaux suivants rendent compte des résultats de deux expériences types :

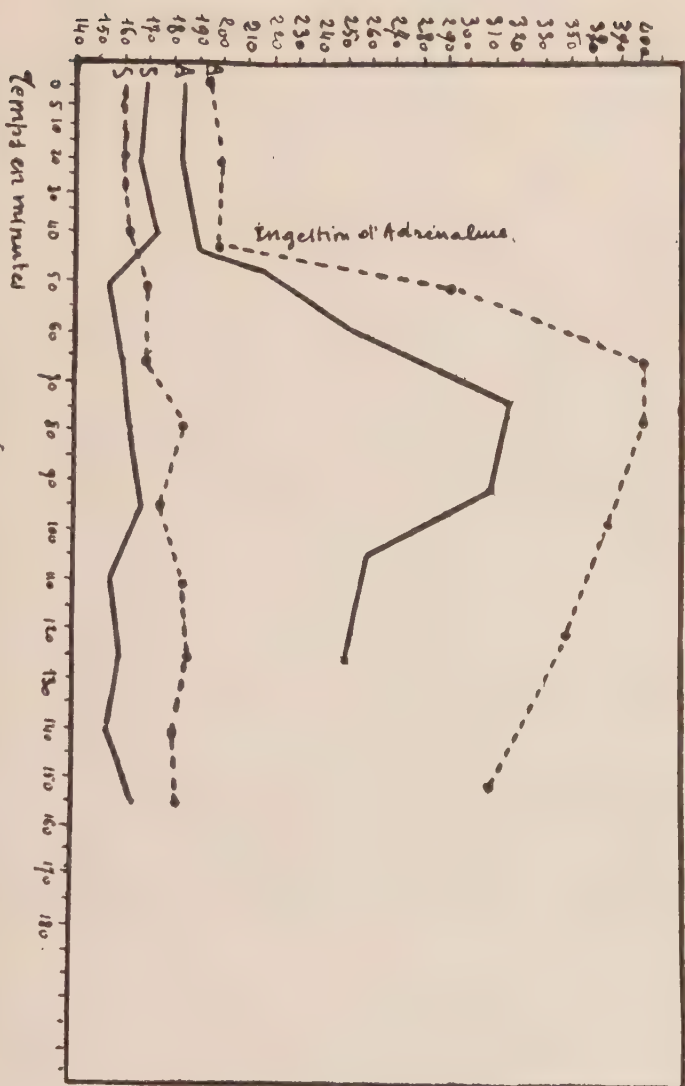
Chien n° 1. — Poids 7 kil. 800.

10 h. 25. — Injection de chloralose.	
10 h. 40. — Le chien dort. 1 ^{re} prise de sang. . . .	1,802
11 h. — 2 ^e prise de sang.	1,801
11 h. 20. — Ingestion de 8 cc. de la solution d'adrénaline au millième.	
11 h. 25. — 3 ^e prise de sang	1,845
11 h. 30. — 4 ^e prise de sang	2,130
11 h. 40. — 5 ^e prise de sang.	2,540
12 h. — 6 ^e prise de sang	3,200
12 h. 20. — 7 ^e prise de sang	3,180
12 h. 40. — 8 ^e prise de sang	2,000
13 h. — 9 ^e prise de sang	1,930

Chien n° 2. — Poids 9 kil. 800.

9 h. 50. — Injection de chloralose.

Sucre sanguin exprimé en centigrammes.



Chien I —

S. Glycémie et ses variations durant la période d'absorption
A. Glycémie et ses variations après ingestion d'Adrenaline

10 h. — Le chien dort. 1 ^{re} prise de sang	1,930
10 h. 15. — 2 ^{re} prise de sang	1,940
10 h. 40. — Ingestion de 10 cc. de la solution d'adrénaline au millième.	
10 h. 45 — 3 ^{re} prise de sang.....	1,942
10 h. 50. — 4 ^{re} prise de sang	2,960
11 h. 05. — 5 ^{re} prise de sang	4,025
11 h. 15. — 6 ^{re} prise de sang	4,025
11 h. 30. — 7 ^{re} prise de sang	3,715
12 h. — 8 ^{re} prise de sang	3,610
12 h. 30. — 9 ^{re} prise de sang	3,010

On trouvera dans les courbes ci-dessus une illustration particulièrement nette du phénomène de la glycémie adrénalinique par ingestion.

Ainsi donc il résulte que l'ingestion d'adrénaline, lorsque cette substance est donnée à dose suffisante, a déterminé de l'hyperglycémie dans toutes les expériences que nous avons réalisées. Nous sommes en droit de conclure que ce fait constitue une preuve non douteuse de son absorption. L'hyperglycémie apparaît le plus souvent dès les cinq premières minutes qui suivent l'ingestion, pour atteindre son maximum généralement entre 25 minutes (chien n° 2) et 40 minutes (chien n° 1), quelquefois plus tardivement encore. L'augmentation du sucre par rapport au taux initial, avant l'ingestion d'adrénaline, oscille le plus souvent entre 1 gr. 399 (chien n° 1) et 2 gr. 095 (chien n° 2); elle a atteint dans certains cas 4 à 5 grammes. La dose liminaire active d'adrénaline en ingestion est aux environs de 2/10 de milligramme par kilo d'animal, elle est notablement supérieure à la dose liminaire efficace en injection intraveineuse, particularité qui s'observe pour tous les agents médicamenteux.

CHAPITRE IV

Conclusions générales.

Il résulte des données expérimentales que nous avons rapportées dans le chapitre précédent que l'adrénaline ingérée subit dans le tractus digestif une absorption réelle. Le doute ne saurait être permis car les variations du taux de la glycémie observées peuvent être considérées comme constituant une preuve certaine du passage de cette substance dans l'économie.

Est-il possible, des expérimentations auxquelles nous nous sommes livré, de tirer quelques conclusions particulières quant au rythme, à la rapidité et à l'importance de l'absorption de l'adrénaline par cette voie? Nous avons, dans le but de répondre à certaines de ces questions, réalisé quelques expériences particulières.

Tout d'abord, en ce qui concerne l'évaluation de la quantité de l'adrénaline absorbée par rapport à la quantité ingérée, nous avons institué les expériences suivantes :

Nous avons essayé de déterminer chez le chien la grandeur de la dose minima d'adrénaline qui, injectée par voie intra-veineuse, était susceptible de provoquer un début d'élévation du taux du sucre sanguin. Cette dose minima d'adrénaline nécessaire pour produire ce phénomène étant connue, nous avons recherché chez ce même animal quelle était la dose minima d'adrénaline qu'il était nécessaire de donner par voie digestive pour déterminer une augmentation de la glycémie sensiblement de même ordre de grandeur que celle obtenue avec la dose liminaire injectée par voie intra-veineuse. Ces deux doses connues, on aurait dû, semble-t-il, par leur comparaison, avoir une notion, au moins approchée, de la quantité d'adrénaline ayant traversé la muqueuse intestinale et, par suite, con-

naître la proportion de substance absorbée par rapport à la quantité ingérée.

Si, par exemple, comme au cours d'une de nos expériences, nous obtenons les chiffres suivants :

Dose d'adrénaline susceptible de déterminer par voie intra-veineuse une augmentation du sucre sanguin de 0,25 gr. par litre = 0,00001 gr. par kilo d'animal.

Dose d'adrénaline donnée par la bouche pour une augmentation identique du sucre de 0,25 gr. par litre = 0,0002 par kilo d'animal, c'est que justement la dose de 0,00001 gr. d'adrénaline a été absorbée, puisque c'est celle qui est nécessaire pour provoquer une telle augmentation de sucre lorsqu'elle est mise directement dans la circulation sanguine. Il y aurait donc eu 5 0/0 de la dose ingérée absorbée.

En réalité, de telles conclusions ne sont point légitimes, car lorsque l'adrénaline est absorbée au niveau de l'épithélium intestinal, ce n'est point comme par injection intra-veineuse dans la circulation générale qu'elle est déversée, mais dans le système porte d'où elle est entraînée directement vers le foie. Or, il semble que ce soit justement sur cette glande que l'adrénaline exerce son activité pour provoquer la glycémie. Par la voie digestive, elle aborde directement cet organe, aussi faut-il sans doute beaucoup moins d'adrénaline par cette voie pour déterminer la glycémie que lorsqu'elle est mise en dilution dans la masse totale du sang circulant, comme ceci se trouve réalisé lors l'une injection intra-veineuse; il serait facile, par des expériences appropriées, de juger cette question; nous n'avons point eu le loisir de les réaliser.

Nos expériences permettent d'affirmer que l'absorption de l'adrénaline débute très rapidement après son ingestion; on constate, en effet, après celle-ci, l'élévation pour ainsi dire immédiate du taux de la glycémie. C'est ainsi que, au cours d'une de nos recherches, l'augmentation du sucre sanguin atteignait déjà 0,20 gr. par litre, 5' après l'ingestion. L'action hyperglycémique de l'adrénaline ne s'exerce pas durant un temps très long; on observe le plus souvent le retour au taux glycémique normal environ 3 heures après l'ingestion de la substance active.

Un fait important à signaler c'est que l'action glycémique de l'adrénaline a une durée beaucoup plus longue, semble-t-il, que l'action hypertensive exercée par cette même substance. Nous disons « semble-t-il » à dessein, car en fait le phénomène hyperglycémique déclenché par l'adrénaline ne peut disparaître instantanément, il peut n'être plus que le témoin persistant d'un phénomène passé qui n'a eu qu'une durée éphémère. Par contre, en opposition avec cette conception, on peut aussi admettre que l'adrénaline arrêtée par le foie continue à y exercer localement son action glycémique jusqu'à sa destruction complète. Il se peut encore que la glycémie soit prolongée pendant plusieurs heures, quoique ce fait soit moins probable, parce que l'absorption de l'adrénaline au niveau de la muqueuse est lente et fractionnée.

On voit que de multiples hypothèses sur les rapports de l'absorption de l'adrénaline et de son action glycémique peuvent être formulées; de nouvelles expériences permettront de répondre à nombre d'entre elles.

L'expérimentation que nous avons effectuée apporte la preuve certaine de l'absorption gastro-intestinale de l'adrénaline et de son passage de l'autre côté de la barrière intestinale dans la circulation porte; mais nous devons reconnaître qu'elle ne donne pas la preuve du passage de cette substance dans la circulation générale. Si le foie est bien, comme tout semble le prouver, le point où s'exerce l'action de l'adrénaline, pour déterminer l'hyperglycémie, l'adrénaline peut très bien, ayant atteint cet organe, y être arrêtée en totalité et, de ce point d'arrêt, manifester sa présence. L'adrénaline est bien absorbée, mais elle ne dépasse pas la cellule hépatique. Notre expérimentation marque son arrivée au foie, mais nous n'apportons aucune preuve de son passage au delà de cette glande. Nous savons, par les expériences de Langlois, que le foie est l'organe destructeur par excellence de l'adrénaline. Ce fait a été confirmé par les expériences de perfusion qui ont montré que la glande hépatique arrête en effet cette substance. Par conséquent, il n'existe aucun doute qu'une grande part de l'adrénaline absorbée au niveau de l'épithélium intestinal ne soit arrêtée par cet organe. Nous en trouvons une autre preuve dans les faits suivants : Comme on ne peut plus douter (après les preuves que nous venons

d'apporter) que l'adrénaline ingérée ne soit absorbée au niveau de l'intestin, en donnant une forte dose de cette substance, ainsi que nous l'avons fait dans certaines de nos expériences, ou comme cela s'est trouvé réalisé dans le cas de Grasset, on devrait, si le foie n'exerçait pas cette action d'arrêt ou ne l'exerçait que faiblement, déterminer des effets vaso-constricteurs et, par conséquent, hypertenseurs, identiques à ceux qui se produisent par voie d'injection. Dans ces conditions, il arriverait certainement un moment où la concentration de la substance active dans la circulation générale serait suffisante pour que cette action soit réalisée. Or, rien de semblable ne s'est jamais observé. Si donc une certaine quantité d'adrénaline franchit la barrière hépatique, elle n'est jamais à la fois considérable et ces doses minimes subissent par la suite dans la circulation une destruction continue qui en interdit l'accumulation et, par conséquent, la concentration à une dose suffisante pour déterminer une action vasculaire. Mais que le foie laisse échapper, pour être déversée dans la circulation générale, une certaine part de l'adrénaline qu'il doit arrêter, c'est ce qui apparaît comme certain si on s'en rapporte aux résultats thérapeutiques observés par ingestion de ce médicament, résultats si caractéristiques qu'on ne saurait croire qu'ils puissent être réalisés sans que l'adrénaline n'ait été diffusée dans l'organisme.



La simple observation clinique et thérapeutique avait donc conduit à des conclusions légitimes et ne s'abusait point lorsqu'elle enregistrait, par ingestion d'adrénaline, des succès nombreux.

Ce serait sortir du cadre de ce travail que de donner ici les indications thérapeutiques qui relèvent de ce médicament.

Toutefois, les constatations expérimentales que nous avons effectuées, les conclusions qu'elles comportent, permettent à l'égard de cette thérapeutique particulière de poser un certain nombre de conclusions générales intéressantes.

La voie buccale constitue une voie d'administration facile et commode de l'adrénaline. L'action de l'adrénaline étant très fugace, presque aussitôt éteinte qu'elle a commencé, limitée

qu'elle est par la destruction quasi instantanée de cette substance dans l'économie, il est indispensable, si l'on désire que l'action soit prolongée, que de nouveaux apports d'adrénaline soient fréquemment effectués dans l'organisme; seule la médication par voie interne peut atteindre ce but; cette voie permet en effet l'introduction dans l'organisme du médicament à des doses réfractées et répétées, ce qui ne saurait être réalisé par la pratique des injections, le malade ne pouvant recevoir chaque jour pendant longtemps un nombre élevé de piqûres. La thérapeutique à doses réfractées et répétées est celle qui, dans sa forme, se rapproche le plus des conditions physiologiques normales de sécrétion endocrinienne, dans lesquelles la glande surrénale déverse de façon minime mais continue l'adrénaline dans la circulation générale, ainsi que MM. Tournade et Chabrol viennent de l'établir définitivement dans un récent et remarquable mémoire. Evidemment, par la voie digestive il ne pénètre dans l'organisme que des quantités relativement minimes de substance active. Mais la pratique thérapeutique montre que ces doses sont cependant suffisantes pour être souvent efficaces. On ne cherchera jamais par cette voie à déterminer une concentration sanguine de la substance active suffisante, pour provoquer des réactions vaso-motrices. Mais, en fait, n'en est-il point de même dans le cas particulier du fonctionnement physiologique normal de la glande surrénale?

On réservera la voie buccale comme voie d'introduction de l'adrénaline pour tous les cas où l'on recherchera une action prolongée, continue, mais de faible intensité de ce médicament, telle que celle que l'on désire obtenir, par exemple, dans le traitement du rachitisme, l'eczéma, etc.

L'ingestion d'adrénaline pourra aussi être utilisée dans tous les états d'insuffisance surrénale frustes, légers et prolongés, en y adjoignant l'introduction du médicament par des voies plus actives, si à certains moments cela est nécessaire.

C'est chez l'enfant, et plus particulièrement chez l'enfant du premier âge, que l'administration buccale de l'adrénaline trouvera son application la plus fréquente. Chez ces sujets, on a en effet rarement à faire appel à ce médicament pour exercer une action cardio-vasculaire énergique, et en dehors également du traitement d'urgence d'une crise d'asthme, qui nécessite

l'introduction de l'adrénaline par voie d'injection, presque toutes les indications thérapeutiques de l'adrénaline pourront, chez ces sujets, être réalisées avec avantage par voie buccale.

Sous quelle forme et dans quelles conditions l'adrénaline devra-t-elle être donnée pour que l'absorption soit susceptible de s'effectuer dans les meilleures conditions? Notre expérimentation ne nous permet point de répondre de façon satisfaisante et définitive à cette question; de nouvelles recherches seraient nécessaires. Il est hors de doute que l'adrénaline ingérée doit exercer sur la muqueuse digestive des phénomènes vaso-constricteurs plus ou moins marqués, moins importants cependant qu'on a pu le supposer; il a été prouvé qu'ils ne sont jamais assez intenses pour entraver de façon complète l'absorption. Mais ils doivent quand même, au moins dans une certaine mesure, apporter une gêne à cette absorption et il y aurait avantage, à ce point de vue particulier, à ce qu'ils fussent réduits au minimum. La dilution plus ou moins grande sous laquelle la substance est ingérée doit influencer vraisemblablement sur leur apparition et leur intensité. Il serait intéressant d'essayer d'évaluer l'importance de ce facteur et de déterminer le titre de la dilution pour laquelle l'absorption s'exerce de la façon la plus parfaite et est maxima. Ce sont là des recherches intéressantes au point de vue pratique qu'il y aurait lieu d'entreprendre.

Telles sont les conclusions générales que nous a permis de formuler l'expérimentation que nous avons poursuivie. Si certaines d'entre elles peuvent, semble-t-il, être considérées comme définitives et plus particulièrement à cet égard celles formulées quant au fait de l'absorption digestive de l'adrénaline ingérée, nombre d'entre elles devront sans doute encore subir des modifications à la lumière de recherches nouvelles. C'est à cette étude que nous consacrerons nos prochains efforts.

CONCLUSIONS

Aucune preuve probante n'a, jusqu'à ce jour, été fournie de l'absorption de l'adrénaline par voie digestive. Les expérimentations physiologiques jusqu'à présent réalisées ont généralement conduit à admettre la non absorption. L'utilisation thérapeutique, par voie digestive, de cette substance, par les succès divers qu'elle a pu déterminer, donne au contraire à penser que l'absorption doit s'effectuer.

Les expérimentations physiologiques sur lesquelles s'appuie l'opinion de la non absorption sont passibles de critiques importantes.

Les résultats négatifs qu'elles enregistrent sont, pour la plupart, déterminés par la destruction particulièrement rapide que subit l'adrénaline dans l'organisme, et, de ce fait, elles ne sauraient être considérées, ainsi qu'on l'a admis, comme des preuves de non absorption.

L'adrénaline détermine, lorsqu'elle est introduite dans l'organisme, par voie d'injection, une augmentation notable du sucre sanguin. — Glycémie adrénalinique. — Cette glycémie apparaît pour des doses injectées relativement très minimes de un centième de milligramme par kilo d'animal.

L'introduction de solution d'adrénaline dans l'estomac ou dans le duodenum d'un animal détermine une augmentation du sucre sanguin en tous points comparable à celle qui est réalisée par l'introduction d'adrénaline dans l'organisme par voie d'injection. Ce fait constitue une preuve non douteuse de l'absorption de l'adrénaline par la muqueuse digestive.

L'absorption de l'adrénaline par voie digestive, ainsi que le montre la rapide élévation du taux du sucre sanguin, débute presque aussitôt après l'ingestion.

La dose minima nécessaire par voie digestive pour déterminer l'augmentation du sucre sanguin est environ vingt fois plus élevée que par voie intra-veineuse. Elle est aux environs de deux dixièmes de milligramme par kilo d'animal.

La preuve de l'absorption de l'adrénaline par voie digestive légitime les thérapeutiques qui utilisent cette voie d'introduction.

VU

LE DOYEN :

ROGER.

VU

et PERMIS d'IMPRIMER

LE RECTEUR

DE L'ACADÉMIE DE PARIS.

POUR LE RECTEUR :

l'Inspecteur de l'Académie,

G. DE BELVOTTE.

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'envisageons, dans cet indice, que les travaux récents se rapportant à notre sujet.

CH. ACHARD et G. DESBOUIS. — L'insuffisance glycolytique provoquée par l'extrait d'hypophyse et par l'adrénaline. C. R. Biologie, 1^{er} mars 1913, p. 46.

ABELOUS et LANGLOIS. — Capsules surrénales de la grenouille. Leurs fonctions. Comptes rendus de la Société de Biologie, années 1891-92-93-94.

A. BEAUVOIN. — Action de l'adrénaline sur l'appareil cardiovasculaire. Presse médicale, 2 avril 1917, n° 19.

LÉON BINET. — Action de l'adrénaline sur le tube gastro-intestinal. Presse Médicale, 5 août 1918, n° 44.

E. BARDIER et A. STILLMUNKÈS. — Glycosurie adrénalinique, ses rapports avec la voie d'administration. C. R. S. de Biologie, 9 avril 1921, p. 613.

E. BARDIER, P. LECLERC et H. STILLMUNKÈS. — A propos de la glycosurie adrénalinique. La caféine, poison paralysant du sympathique. C. R. S. Biologie, 9 juillet 1921, page 281.

E. BARDIER et A. STILLMUNKÈS. — Hypersensibilité à l'adrénaline des animaux chloralosés. C. R. Soc. de Biol., 30 avril 1921, p. 766.

- H. BIERRY et L. FANDARD. — Variations de la glycémie pendant l'inanition. C. R. ac. des Sciences, 10 février 1913. — CLVI.
- W. B. CAUNON et D. DE LA PAZ. — Stimulation émotionnelle de la sécrétion surrénale. American Journ. of. Physiol. 1911. T. 28.
- P. CARNOT et P. JOSSE RAND. — Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les voies de pénétration. C. R. S. Biologie, 20 déc. 1902, p. 1472. — Thèse Josserand, Paris, 1904, n° 173.
- CARNOT et G. I. SLAVU. — Influence de l'adrénaline sur la réparation osseuse et l'évolution du cal. C. R. S. Biologie.
- CLAUDE et BAUDOIN. — Recherche sur la glycosurie adrénalinique. Sa valeur chez les diabétiques. C. R. S. Biologie, 1912, p. 1101.
- Sir EDWARD et SCHAFER. — Physiologie et Pathologie des glandes endocrines. Edit. G. Doin, 1920.
- R. GLÉNARD. — Les mouvements de l'intestin en circulation artificielle. — Thèse doctorat ès sciences, 1913, p. 130.
- E. GLEY. — Quatre leçons sur les sécrétions internes, p. 48-71. Edit. J.-B. Baillière, 1920.
- RAYMOND GRASSET. — Tentative d'empoisonnement par la solution d'adrénaline au millième. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, séance du 26 juillet 1917, p. 981.
- E. HIRSCH. — Variations physiologiques du sucre sanguin chez l'homme. Variation pendant l'anesthésie. 1915. T. 93, p. 357. Zt. Schrift. fr. Physiol. Chemie.
- J. P. LANGLOIS et G. DESCOUIS. — Adrénaline et circulat. Pulmonaire. J. de Physiol. et Pathol. Génér., 15 mars 1912. — C. R. S. Biologie, 3 mai 1912. C. R. Acad. des Sciences, 25 nov. 1912, p. 1107.

- E. LESNE et L. DREYFUS. — De l'adrénaline en ingestion C. R. S. Biol., 26 oct. 1912, p. 407. De l'absorption de l'adrénaline au niveau du gros intestin. La Clinique, 2 mai 1913, p. 277.
- LOEPER. — Epreuve de la glycémie adrénalinique chez les soldats suspects d'affections hépatiques. Soc. Méd. des et de Path. Génér., 1914-15, T. XVI. — Sur la réparation Hôpitaux, 1917, p. 730.
- A. LUNAUD. — Thèse doctorat médecine « Essai de Traitement opothérapique des eczémas du nourrisson ». 1922.
- E. MASING. — Action de l'adrénaline sur le foie. J. de Physiol. titution du glucose dans le sang humain et sa dépendance de la Température. Pflüger's Archiv. Physiol. 1914, T. 156.
- OPPENHEIM. — Les fonctions antitoxiques des capsules surrénales. Thèse 1901-02.
- A. PHOCAS. — Réunion Biologique d'Athènes, 21 nov. 1917, p. 938. Hyperglycémie et glycosurie adrénalinique.
- A. QUINQUAUD. — Relations entre la piqûre diabétique et la sécrétion d'adrénaline. Thèse doctorat médec. Paris, 1915.
- RATHERY. — Communication à la Société d'Obstétrique et de Gynécologie, 8 mais 1912. Presse Méd., 3 juin 1922.
- SERGEANT. — Etude clinique sur la tuberculose, 1914-18, p. 518-528. Edit. Maloine et fils.
- TOURNADE (A.) et CHABROL (M.). — Le procès de l'adrénalinémie physiologique : Le Pour et le Contre. C. R. Soc. Biol., 8 avril 1922, p. 778.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.

CHAPITRE I. — A. L'adrénaline. Généralités sur ses propriétés chimiques et physiologiques . .

B. Les diverses voies d'introduction expérimentale ou thérapeutique de l'adrénaline dans l'organisme. Résultats comparatifs.

CHAPITRE II. — Etude particulière et critique de l'absorption de l'adrénaline par voie digestive.

A. Preuves et arguments en faveur de la non-absorption de l'adrénaline par voie digestive. Discussion.

B. Preuves et arguments en faveur de l'absorption de l'adrénaline par voie digestive. Discussion.

CHAPITRE III. — Etude comparative des variations de la glycémie consécutives à l'injection et à l'ingestion d'adrénaline.

Technique et procédés d'étude.

Stabilisation du taux de la glycémie.

CHAPITRE IV. — Conclusions générales.

Conclusions.

